

**DISPOSITIF MICROFLUIDIQUE MUNI D'UN NEZ
D'ELECTRONEBULISATION**

DESCRIPTION

5 DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention concerne un dispositif microfluidique muni d'un nez d'électronébulisation. Ce type de dispositif est destiné en particulier à l'obtention de laboratoires
10 sur puce (en anglais "lab-on-chip"). Il est notamment utilisé dans le domaine de la spectrométrie de masse.

ETAT DE LA TECHNIQUE ANTERIEURE

Depuis bientôt dix ans, différents travaux
15 portant sur le couplage de puces microfluidiques (ou laboratoires sur puces) à la spectrométrie de masse ont été présentés. D'une part, cette méthode de détection à haute sensibilité permet d'obtenir des informations sur la nature des échantillons analysés (rapport
20 masse/charge), d'autres part elle permet d'analyser des mélanges complexes de molécules, pour peu qu'elles aient été séparées et concentrées en amont de l'analyse. Ainsi, une idée exploitée est de mettre à profit les progrès récents réalisés en microfluidique
25 pour intégrer les traitements d'échantillons (séparation, concentration...) nécessaires à l'analyse par spectrométrie de masse.

Le couplage microfluidique / spectrométrie de masse repose le plus souvent sur une technique

d'ionisation de l'échantillon par électronébulisation ou ESI (d'après l'expression anglaise "ElectroSpray Ionization"). Sous l'action d'un champ électrique intense, l'échantillon présent sous forme liquide au cours des prétraitements est nébulisé en un gaz d'ions ou en une multitudes de gouttelettes chargées entrant dans le spectromètre de masse pour analyse.

Différentes approches de couplage ont déjà été proposées.

10 Dès 1997, R.S. RAMSEY et al., dans l'article "Generating ElectroSpray from Microchip Devices Using Electroosmotic Pumping" (Anal. Chem., 1997, 69, pages 1174-1178) ont proposé une puce microfluidique en verre dont les flux de liquide sont
15 gérés par électroosmose et dont le canal de sortie débouche dans la tranche du composant à géométrie plane. Sous l'assistance d'une surpression, il se forme en sortie de puce une goutte d'échantillon de 12 nl, qui, sous l'action d'un champ électrique intense, forme
20 un cône de Taylor en se nébulisant. Cette approche, certes simple, pose le problème d'un volume mort de liquide important (12 nl), ce qui impose une limite de sensibilité à la détection.

Plus récemment, K. HUIKKO et al., dans
25 l'article "Poly(diméthylsiloxane) electrospray devices fabricated with diamond-like carbon-poly (diméthylsiloxane) coated SU-8 masters" (Lab Chip, 2003; 3, pages 67-72 ont proposé une puce en poly(diméthylsiloxane) (PDMS) présentant elle aussi des
30 canaux débouchants destinés à être mis en regard d'un spectromètre de masse pour nébulisation de

l'échantillon. Les auteurs tirent profit de l'hydrophobie du PDMS pour l'obtention d'un petit cône de Taylor (limitation du volume mort), mais la technologie PDMS reste une technologie limitée qui ne permet pas encore la conception de réseaux microfluidiques complexes et de taille caractéristique de l'ordre du micromètre. Ceci impose une forte limitation quant au dessin des entités microfluidiques nécessaires aux prétraitements d'échantillons.
10 (concentration, séparation...).

Dans cette même filière technologique qu'est l'utilisation de matériaux polymères, M. SVEDERBERG et al., dans l'article "Sheathless Electrospray from Polymer Microchips" (Anal. Chem., 15 2003, 75, pages 3934-3940), ainsi que V. GOBRY et al., dans l'article "Microfabricated polymer injector for direct mass spectrometry coupling" (Proteomics 2002, 2, pages 405-412) ont proposé l'intégration sur puce de nez d'électronébulisation à géométrie bidimensionnelle ou tridimensionnelle adaptés à la stabilité du cône de Taylor, limitant les volumes morts et intégrant une électrode de sortie nécessaire à la formation de la nébulisation. Les problèmes précédents demeurent.

Une autre approche consiste en l'adaptation de la sortie du canal de séparation pour permettre d'accueillir une interface du commerce dit "PicoTip". On peut se référer à ce sujet à l'article de Y. TACHIBANA et al., intitulé "Robust and simple interface for microchip electrophoresis-mass spectrometry (J. of Chromatography, 1011 (2003), pages 181-192). Cela passe par l'utilisation d'une pièce métallique et/ou

plastique jouant un rôle de liaison dans l'assemblage des deux entités. Ce genre d'assemblage présente des volumes morts importants et ne résout pas le problème de l'utilisation des "PicoTips" du commerce présentant
5 une mauvaise reproductibilité en dimensions et une grande fragilité à l'utilisation.

Enfin, le brevet américain N° 6 464 866 divulgue un système d'analyse chimique fabriqué par microtechnologie, à partir de deux substrats de
10 préférence en silicium, et comprenant un système de chromatographie liquide et un dispositif d'électronébulisation. Le mode de réalisation est très complexe et l'intégration d'une électrode de sortie semble encore un point incomplètement résolu.

15

EXPOSÉ DE L'INVENTION

Comme les systèmes de l'art antérieur, l'invention propose un dispositif permettant de coupler la microfluidique à la spectrométrie de masse. D'un
20 point de vue technique, la problématique est d'assembler un nez d'électronébulisation de conception originale, nez d'électronébulisation dit de type « plume », à une puce microfluidique (réseau de canaux, réservoirs, micro-réacteurs, micro-mélangeurs...) de
25 géométrie plane.

Cet assemblage doit :

- respecter les conditions de fonctionnement du nez d'électronébulisation (de type plume) seul,

- assurer un bon raccordement fluïdique entre les deux entités, c'est-à-dire avec un minimum de volume mort,

- intégrer une électrode permettant
5 d'imposer un potentiel électrique au liquide au niveau du nez.

L'invention permet donc de réaliser un dispositif microfluidique équipé d'un nez d'électronébulisation en assemblant deux entités :

10 - un nez électronébulisation réalisé par les techniques de la microtechnologie (en particulier un nez de type « plume »),

- un dispositif microfluidique à géométrie plane.

15 En outre, l'assemblage munit le dispositif final d'une électrode faisant partie intégrale de l'entité obtenu et localisée à proximité de la jonction canal de sortie de puce / nez d'électronébulisation.

Suivant la mise en œuvre choisie pour
20 l'assemblage, l'entrée du nez d'électronébulisation et la sortie de la puce microfluidique seront adaptées pour faciliter l'assemblage et permettre le contact électrique entre l'électrode et le liquide d'une part, et minimiser les volumes morts d'autre part.

25 Par ailleurs, différentes méthodes simples pour imposer un potentiel électrique à cette électrode depuis « le monde extérieur » seront aussi décrites.

L'invention a donc pour objet un dispositif microfluidique comprenant une puce microfluidique
30 assemblée à une structure d'électronébulisation, la puce microfluidique comprenant au moins un canal

microfluidique débouchant par un orifice de sortie sur une zone de surface de la puce microfluidique, la structure d'électronébulisation comprenant au moins une pointe plate et mince, la pointe étant pourvue d'une fente capillaire qui aboutit à l'extrémité de la pointe pour former un orifice d'éjection d'un liquide à nébuliser, la structure d'électronébulisation étant disposée sur la zone de surface de la puce microfluidique de façon que ladite pointe soit en porte-à-faux par rapport à la puce microfluidique et de façon que l'orifice de sortie du canal microfluidique débouche sur la fente capillaire de la pointe, le dispositif microfluidique possédant également des moyens d'application d'une tension d'électronébulisation au liquide à nébuliser.

De préférence, la puce microfluidique est assemblée à la structure d'électronébulisation par de la colle.

Si la colle est électriquement conductrice, les moyens d'application d'une tension d'électronébulisation peuvent comprendre une couche de ladite colle qui s'étend jusqu'à la fente capillaire, au niveau de l'orifice de sortie du canal microfluidique pour constituer une électrode d'électronébulisation. Dans ce cas, les moyens d'application d'une tension d'électronébulisation peuvent comprendre une reprise de contact située sur la puce microfluidique, reliée électriquement à la couche de colle et permettant une liaison électrique vers l'extérieur.

La structure d'électronébulisation peut être solidaire d'un élément électriquement conducteur dont une partie est disposée en regard de la fente capillaire, au niveau de l'orifice de sortie du canal microfluidique, pour constituer une électrode d'électronébulisation. Elle peut posséder une rainure de contact formée transversalement dans ladite structure pour déboucher au niveau de l'orifice de sortie du canal microfluidique et exposer l'élément électriquement conducteur. Cet élément électriquement conducteur peut être un élément constitutif d'un substrat de fabrication de la structure d'électronébulisation.

Selon un autre mode de réalisation, la structure d'électronébulisation comprend un pied adapté pour être reçu dans un logement de la puce microfluidique. Le pied peut posséder une rainure, le pied et le logement étant prévus pour que la rainure serve de communication de fluide entre l'orifice de sortie du canal microfluidique, situé au fond du logement, et la fente capillaire.

BRÈVE DESCRIPTION DES DESSINS

L'invention sera mieux comprise et d'autres avantages et particularités apparaîtront à la lecture de la description qui va suivre, donnée à titre d'exemple non limitatif, accompagnée des dessins annexés parmi lesquels:

- la figure 1 est une vue en perspective d'une structure d'électronébulisation utilisée par le dispositif microfluidique selon la présente invention,

5 - les figures 2A et 2B sont des vues, respectivement de côté et de dessus, d'un dispositif microfluidique selon la présente invention utilisant la structure d'électronébulisation de la figure 1,

10 - la figure 3 est une vue en perspective d'une autre structure d'électronébulisation utilisée par le dispositif microfluidique selon la présente invention,

15 - les figures 4A et 4B sont des vues respectivement de côté et de dessus, d'un dispositif microfluidique selon la présente invention utilisant la structure d'électronébulisation de la figure 3,

 - la figure 5 est une vue en perspective d'encore une autre structure d'électronébulisation utilisée par le dispositif microfluidique selon la présente invention,

20 - la figure 6 est une vue de côté représentant la mise en place de la structure d'électronébulisation de la figure 5 sur une puce microfluidique adaptée pour obtenir un dispositif microfluidique selon l'invention,

25 - la figure 7 est une vue correspondant à la figure 6 où la structure d'électronébulisation est positionnée sur sa puce microfluidique,

30 - la figure 8 illustre une possibilité de connexion électrique d'un dispositif microfluidique selon l'invention avec le milieu extérieur,

- la figure 9 illustre une autre possibilité de connexion électrique d'un dispositif microfluidique selon l'invention avec le milieu extérieur,

5 - les figures 10A à 10E illustrent un mode de réalisation d'un nez d'électronébulisation utilisable dans le dispositif microfluidique selon l'invention.

10 EXPOSÉ DÉTAILLÉ DE MODES DE RÉALISATION PARTICULIERS

La figure 1 est une vue en perspective d'une structure (ou nez) d'électronébulisation 1 constituée par une plaque 2 prolongée, dans le plan de l'une de ses faces principales, par une pointe 3
15 pourvue d'une fente capillaire 4 pratiquée dans toute l'épaisseur de la pointe. La fente capillaire 4 aboutit à l'extrémité 5 de la pointe 3, destinée à former un orifice d'éjection pour un liquide à nébuliser.

Les figures 2A et 2B sont des vues,
20 respectivement de côté et de dessus, d'un dispositif microfluidique utilisant le nez d'électronébulisation représenté à la figure 1.

Les figures 2A et 2B montrent un assemblage comprenant une puce microfluidique 10 et le nez d'électronébulisation 1. La puce microfluidique 10
25 comprend un canal microfluidique 11 débouchant par l'orifice de sortie 12 sur une zone de surface de la puce microfluidique. Le nez d'électronébulisation 1 est disposé sur cette zone de surface de façon que la
30 pointe 3 soit en porte-à-faux par rapport à la puce

microfluidique 10 et de façon que l'orifice de sortie 12 débouche sur la fente capillaire 4.

L'orifice de sortie 12 peut avoir un diamètre compris entre 10 et 100 μm .

5 Selon un premier mode d'assemblage, le nez d'électronébulisation 1 est collé à la puce microfluidique 10 à l'aide d'une colle électriquement conductrice 15.

Pour cela, la colle est étalée sur la face
10 supérieure de la puce microfluidique par sérigraphie. Pour ne pas boucher l'orifice de sortie 12, il est indispensable de déposer la colle en couche mince. La sérigraphie de colle est une technique adaptée à cette contrainte puisqu'elle permet l'étalement de couches de
15 colle très fines (de 1 à 10 μm) et homogène (voir la demande internationale WO-A-00/77509). Une fois la sérigraphie réalisée, le positionnement et l'alignement du nez d'électronébulisation 1 en regard de la puce microfluidique 10 sont assurés par un robot « pick and
20 place » appelé PLAt-forme Technologique d'Intégration Micro-Optique (ou PLATIMO) développé par la société OPUS Optics and Micro Systems. Par des moyens optiques, le robot repère le trou de sortie de la puce microfluidique (Diamètre typique : de 10 à 100 μm),
25 puis repère l'entrée du nez d'électronébulisation (typiquement de 1 à 10 μm), puis vient positionner les deux entités l'une contre l'autre, avec une précision micrométrique. Lors de cette opération, le nez d'électronébulisation est maintenu et déplacé à l'aide
30 d'un bras à tête aspirante, tandis que la puce microfluidique est maintenu par un support adapté.

L'assemblage est complètement terminé après la polymérisation de la colle conductrice.

Dans cet exemple de réalisation, la colle électriquement conductrice peut être la colle silicone
5 TOFAY DA6524 fabriquée par DOWCORNING pour permettre d'imposer au liquide sortant du système un potentiel électrique de nébulisation. Comme illustré sur les figures 2A et 2B, une fois polymérisée, la colle 15 joue le rôle d'électrode et une reprise de contact 16
10 est déportée de la zone de sortie afin de permettre un accès électrique au monde extérieur. Cette reprise de contact 16 est elle-même en contact électrique avec l'électrode 15 (formée par la colle conductrice) par l'intermédiaire d'une piste électrique 17. L'ensemble
15 « reprise de contact 16 / piste électrique 17 / électrode 15 » est réalisé en une seule opération de sérigraphie de colle conductrice à l'aide d'une « toile d'étalement ». Cette toile, dans un premier temps enduite de colle, est ensuite mise en contact avec la
20 surface à encoller, puis dégagée, laissant une pellicule homogène de colle sur la surface d'intérêt. Commercialisées par des sociétés comme DUBUIS ou KOENER, ces toiles de tissu polymères (polyesters) ou ces grilles de métal peuvent être livrées recouvertes de
25 résine photosensible. Ainsi, par insolation et révélation, il est aisé de réaliser sur ce « pochoir », le complémentaire de l'ensemble « reprise de contact / piste électrique / électrode » pour que seule la zone souhaitée soit enduite de colle.

30 Le nez d'électronébulisation et la puce microfluidique sont au moins partiellement constitués

de matériaux électriquement isolants de sorte qu'aucun courant électrique ne puisse circuler au sein de leur matière. Ainsi, seule la colle conductrice peut conduire le courant jusqu'au liquide se présentant à la
5 sortie du canal microfluidique de la puce et à l'entrée du nez d'électronébulisation.

Selon un second mode d'assemblage, le nez d'électronébulisation est collé à la puce microfluidique à l'aide d'une colle classique comme la
10 DELO-KATIOBOND 45952 fournie par SUPRATEC.

Cet assemblage s'opère de la même façon que dans la description précédente, mais ici le nez d'électronébulisation est obligatoirement laissé solidaire de son substrat de fabrication, substrat qui
15 est choisi électriquement conducteur (métal, silicium dopé de type n ou de type p...) et qui permet d'assurer un contact électrique entre le monde extérieur et le liquide se présentant à l'entrée du nez d'électronébulisation. Pour cela, au cours de la
20 réalisation du nez d'électronébulisation, on a pris soin de le munir d'un accès à une portion de substrat conducteur (électrode) pour le liquide sortant du canal de sortie de la puce.

La figure 3 est une vue en perspective d'un
25 nez d'électronébulisation 21 constitué par une plaque 22 prolongée, dans le plan de l'une de ses faces principales, par une pointe 23 pourvue d'une fente capillaire 24 pratiquée dans toute l'épaisseur de la pointe. La fente capillaire 24 aboutit à l'extrémité 25
30 de la pointe 23, destinée à former un orifice d'éjection pour un liquide à nébuliser. Le nez

d'électronébulisation de la figure 3 est représenté sans son substrat de fabrication. L'accès à la portion de substrat conducteur est permis par la réalisation d'une rainure de contact 26 réalisée dans l'épaisseur
5 du nez d'électronébulisation. Cette rainure, de section demi-circulaire ici, peut être choisie différemment suivant les cas, notamment de section rectangulaire. Dans tous les cas, on minimisera la longueur de cette rainure qui représente un volume mort pour le liquide.
10 En se référant à la technologie décrite plus loin, cela revient à minimiser l'épaisseur de la couche sacrificielle (typiquement 200 nm), ce qui permet de limiter les volumes morts à des quantités négligeables.

Les figure 4A et 4B sont des vues,
15 respectivement de côté et de dessus, d'un dispositif microfluidique utilisant le nez d'électronébulisation représenté à la figure 3.

Les figures 4A et 4B montrent un assemblage comprenant une puce microfluidique 30 et le nez d'électronébulisation 21 solidaire de son substrat de fabrication conducteur 20. La puce microfluidique 30
20 comprend un canal microfluidique 31 débouchant par l'orifice de sortie 32 sur une zone de surface de la puce microfluidique 21. Le nez d'électronébulisation 21 est disposé sur la puce microfluidique 30 comme pour
25 les figure 2A et 2B. La référence 35 représente la couche de colle classique utilisée.

Selon un troisième mode d'assemblage, le nez d'électronébulisation est muni d'un pied lui
30 permettant d'être inséré dans la puce microfluidique. La sortie de la puce est elle-même adaptée à

l'insertion de ce pied, pour d'une part le guider, d'autre part minimiser les volumes morts. Le pied est lui-même traversé d'une rainure de contact et, comme précédemment, l'électrode est constituée par une
5 portion de substrat conducteur solidaire du nez d'électronébulisation. L'ensemble est maintenu par une goutte de colle classique afin de conserver un bon positionnement.

La figure 5 est une vue en perspective d'un
10 nez d'électronébulisation 41 constitué par une plaque 42 prolongée, dans le plan de l'une de ses faces principales, par une pointe 43 pourvue d'une fente capillaire 44 pratiquée dans toute l'épaisseur de la
15 pointe. La fente capillaire 44 aboutit à l'extrémité 45 de la pointe 43, destinée à former un orifice d'éjection pour le liquide à nébuliser. Le nez d'électronébulisation de la figure 5 est représenté sans son substrat de fabrication conducteur. La
20 référence 46 désigne le pied de la structure d'électronébulisation et la référence 47 représente la rainure de contact qui permettra le passage du liquide à nébuliser.

La figure 6 illustre la mise en place de la structure d'électronébulisation de la figure 5 sur une
25 puce microfluidique adaptée. Sur cette figure, le nez d'électronébulisation 41 est représenté avec son substrat de fabrication conducteur 40.

La puce microfluidique 50 comprend un canal microfluidique 51 débouchant par un orifice de sortie
30 52 au fond d'un logement 53 qui lui-même débouche sur la zone de surface de la puce destinée à recevoir le

nez d'électronébulisation. Le logement 53 est prévu pour recevoir le pied 46 du nez d'électronébulisation. La rainure 47 est prévue pour assurer une communication de fluide entre l'orifice 52 et la fente capillaire 44.

5 Avant la mise en place du nez d'électronébulisation, une goutte de colle 54 est disposée sur la zone de surface de la puce microfluidique 50.

10 La figure 7 montre la structure d'électronébulisation 41 positionnée sur la puce microfluidique 50 et rendue solidaire de cette puce par la goutte de colle 54.

15 Selon les cas, notamment lorsque la pression attendue à l'intérieur du composant est forte (écoulement hydrodynamique), l'étanchéité doit être accrue par injection de colle entre le pied 46 et le logement 53. Pour cela, le simple dépôt d'une goutte de colle calibrée suffit. Elle pénètre à l'intérieur du composant par capillarité et s'arrête sur les angles
20 vifs des entités (zones de fort mouillage). Cette étape n'est pas nécessaire lorsque la pression du liquide présent à l'intérieur du composant est faible, ce qui est le cas d'un écoulement électro-osmotique, toujours précédé d'un pré-remplissage.

25 Le dispositif microfluidique selon l'invention doit être connecté électriquement au milieu extérieur.

30 la figure 8 illustre une possibilité pour connecter électriquement le dispositif microfluidique représenté aux figures 2A et 2B au milieu extérieur.

Le « wire bonding » est une possibilité classique pour le test des composants fabriqués en micro-technologie et en microélectronique. Un fil d'or 60 d'une centaine de micromètres, est soudé entre la reprise de contact 16 du dispositif et le circuit électrique qui constitue le support de la puce. Celui-ci, est lui même enfiché sur un circuit plus gros dans lequel peuvent s'insérer les câbles coaxiaux qui équipent les alimentations du commerce.

10 Un simple contact entre une pointe de test en or 61 et la reprise de contact 16 (ou, le cas échéant, le substrat conducteur) est une seconde solution pour assurer la connexion avec le milieu extérieur. Cette solution est illustrée par la figure 15 9. La connexion entre les alimentations du commerce et de telles aiguilles est aisée par simple soudure d'un câble électrique. Ces pointes de test, montées sur ressort et dont les têtes sont de l'ordre de quelques centaines de micromètres, sont commercialisées par exemple par la société FM Contact Technologies sous le 20 nom de pointes de test Feinmetall.

La puce microfluidique peut être réalisée à partir de deux substrats de silicium ou de pyrex d'épaisseur 500 μm . Le réseau fluidique, dont le canal 25 de sortie de la puce, peut être réalisé dans un premier substrat par gravure profonde (DRIE pour « Deep Reactive Ion Etching »), puis oxydé (isolation électrique de la puce). Le second substrat destiné à venir fermer le réseau fluidique du premier, peut lui 30 aussi être gravé par DRIE (trou débouchant du canal de sortie) et oxydé thermiquement. Suivant l'épaisseur de

la couche d'oxyde de silicium obtenue, l'assemblage des deux substrats est réalisé par scellement anodique (couche d'oxyde de silicium mince) ou par scellement direct (couche d'oxyde de silicium épaisse, typiquement
5 3 μm).

Le nez d'électronébulisation peut être réalisé à l'aide d'une résine épaisse comme la SU8 selon une filière technologique décrite par les figures 10A à 10E.

10 La figure 10A montre un substrat en silicium 70 recouvert partiellement d'une couche sacrificielle de nickel 71 de quelques centaines de nanomètres d'épaisseur. Cette couche sacrificielle 71 est nécessaire à la réalisation d'un surplomb, lui-même
15 nécessaire à la découpe finale visant à libérer la pointe du nez d'électronébulisation.

Un dépôt 72 de résine SU 8, de quelques dizaines de micromètres d'épaisseur, est formé sur la structure représentée à la figure 10A comme le montre
20 la figure 10B.

Le dépôt de résine est ensuite transformé, par insolation UV (quelque dizaines de mW/cm^2) et révélation (gravure du SU 8), en une plaque 73 prolongée d'une pointe 74 reposant sur la couche
25 sacrificielle 71. C'est ce que montre la figure 10C. La gravure permet également de réaliser une fente capillaire 75 dans la pointe 74, cette fente capillaire 75 aboutissant à l'extrémité 76 de la pointe.

La figure 10D montre la structure obtenue
30 après le retrait de la couche sacrificielle. La pointe

74 se trouve alors en surplomb par rapport au substrat 70.

Le substrat 70 est ensuite clivé de manière à libérer le nez d'électronébulisation. C'est ce que 5 montre la figure 10E. Une partie de la pointe 74, une partie de la fente capillaire 75 et l'extrémité 76 de la pointe débordent du substrat 70.

L'invention est utilisable dans toutes les applications utilisant, comme méthode de détection, la 10 spectrométrie de masse par ionisation par électronébulisation (ESI pour « ElectroSpray Ionisation »).

Elle est utilisable pour l'analyse d'échantillons dans le secteur biomédical et 15 l'industrie pharmaceutique :

- analyses génétiques,
- protéomique (identification de protéines...),
- développement de médicaments.

REVENDICATIONS

1. Dispositif microfluidique comprenant une puce microfluidique (10, 30, 50) assemblée à une structure d'électronébulisation (1, 21, 41), la puce microfluidique comprenant au moins un canal microfluidique (11, 31, 51) débouchant par un orifice de sortie (12, 32, 52) sur une zone de surface de la puce microfluidique, la structure d'électronébulisation comprenant au moins une pointe plate et mince (3, 23, 43), la pointe étant pourvue d'une fente capillaire (4, 24, 44) qui aboutit à l'extrémité (5, 25, 45) de la pointe pour former un orifice d'éjection d'un liquide à nébuliser, la structure d'électronébulisation étant disposée sur la zone de surface de la puce microfluidique de façon que ladite pointe soit en porte-à-faux par rapport à la puce microfluidique et de façon que l'orifice de sortie du canal microfluidique débouche sur la fente capillaire de la pointe, le dispositif microfluidique possédant également des moyens d'application d'une tension d'électronébulisation au liquide à nébuliser.

2. Dispositif microfluidique selon la revendication 1, caractérisé en ce que la puce microfluidique (10, 30, 50) est assemblée à la structure d'électronébulisation (1, 21, 41) par de la colle (15, 35, 54).

3. Dispositif microfluidique selon la revendication 2, caractérisé en ce que la colle étant électriquement conductrice, les moyens d'application d'une tension d'électronébulisation comprennent une

couche de ladite colle (15) qui s'étend jusqu'à la fente capillaire (4), au niveau de l'orifice de sortie (12) du canal microfluidique (11) pour constituer une électrode d'électronébulisation.

5 4. Dispositif d'électronébulisation selon la revendication 3, caractérisé en ce que les moyens d'application d'une tension d'électronébulisation comprennent une reprise de contact (16) située sur la puce microfluidique (10), reliée électriquement à la
10 couche de colle (15) et permettant une liaison électrique vers l'extérieur.

 5. Dispositif d'électronébulisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la structure d'électronébulisation (21, 41) est
15 solidaire d'un élément électriquement conducteur (20, 40) dont une partie est disposée en regard de la fente capillaire (24, 44), au niveau de l'orifice de sortie du canal microfluidique, pour constituer une électrode d'électronébulisation.

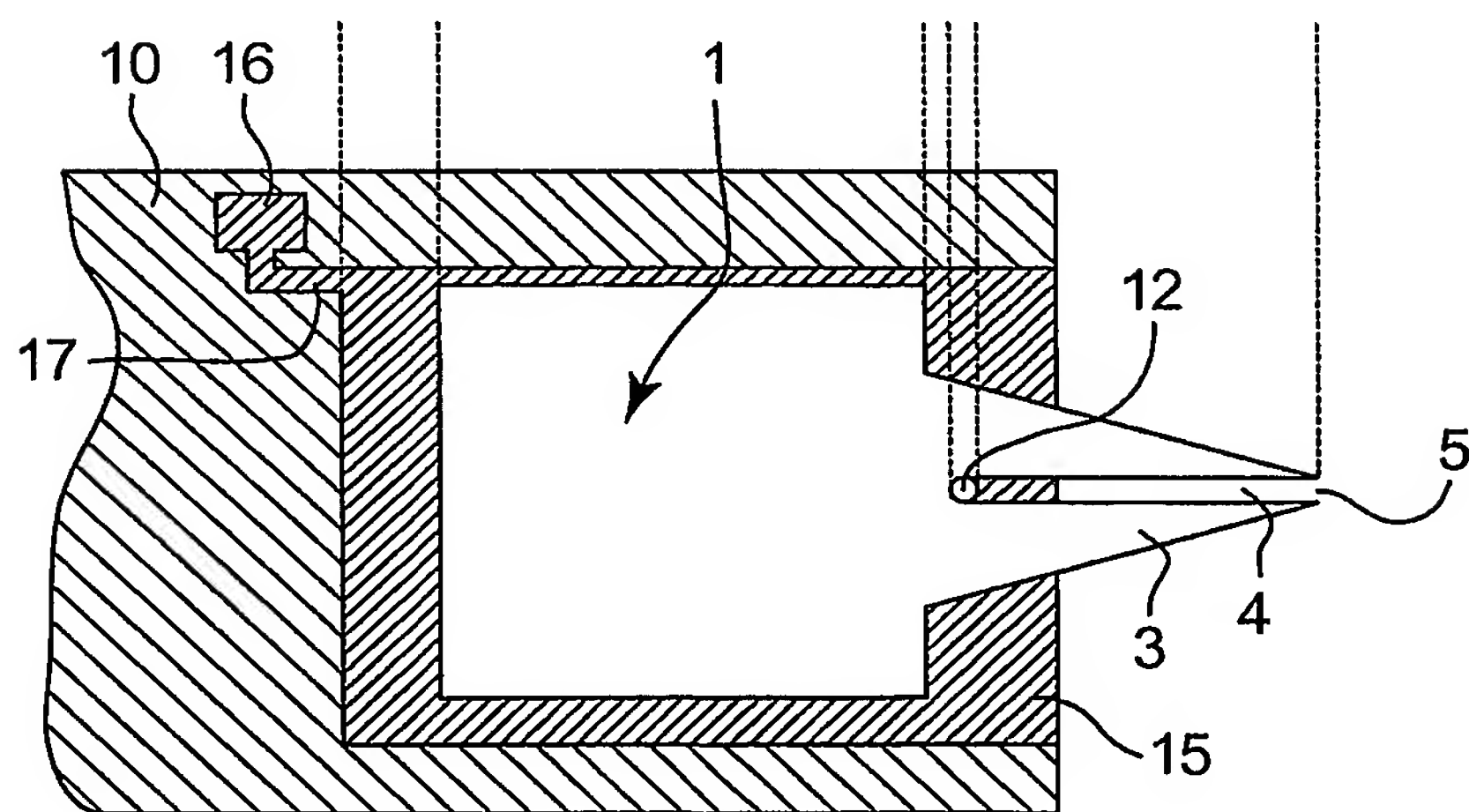
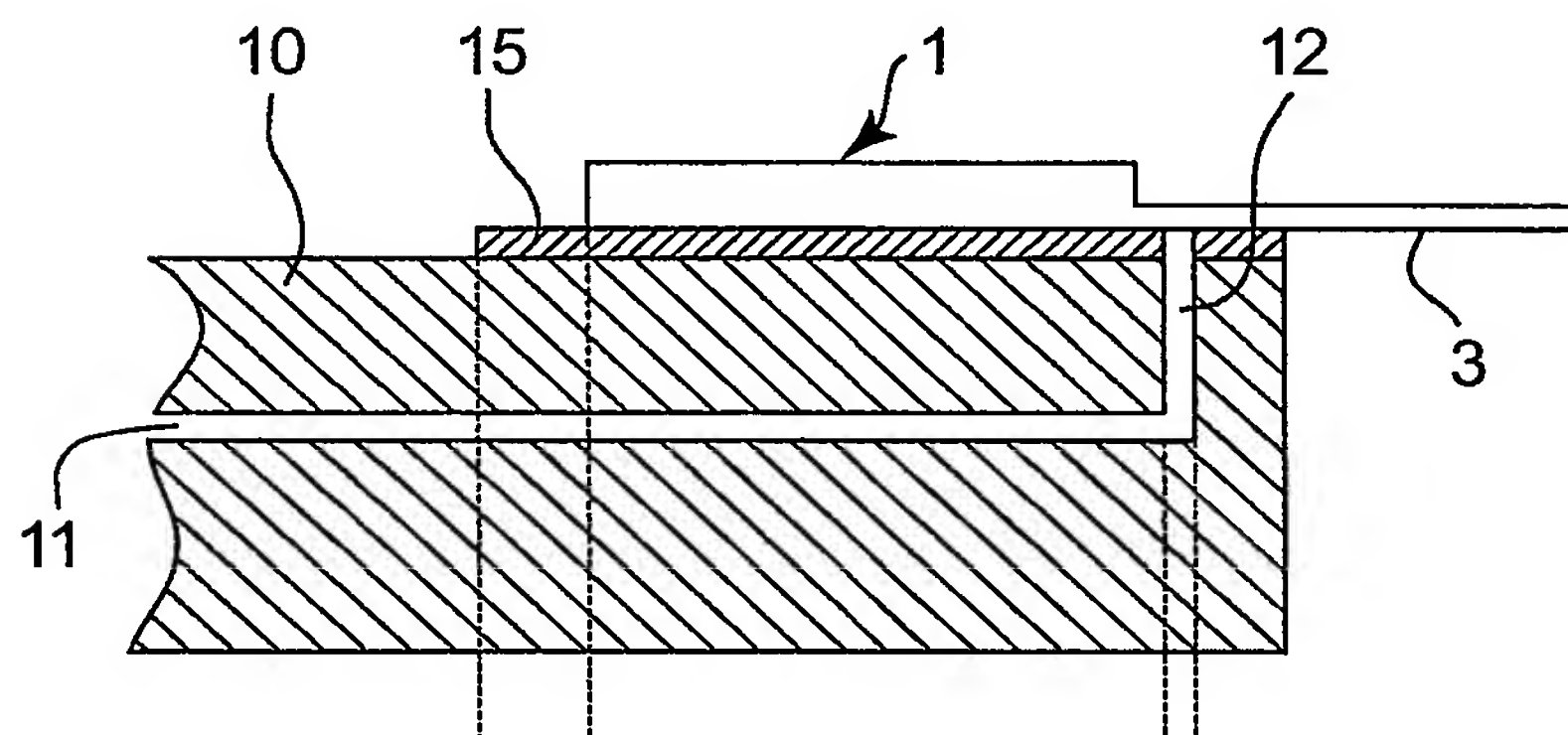
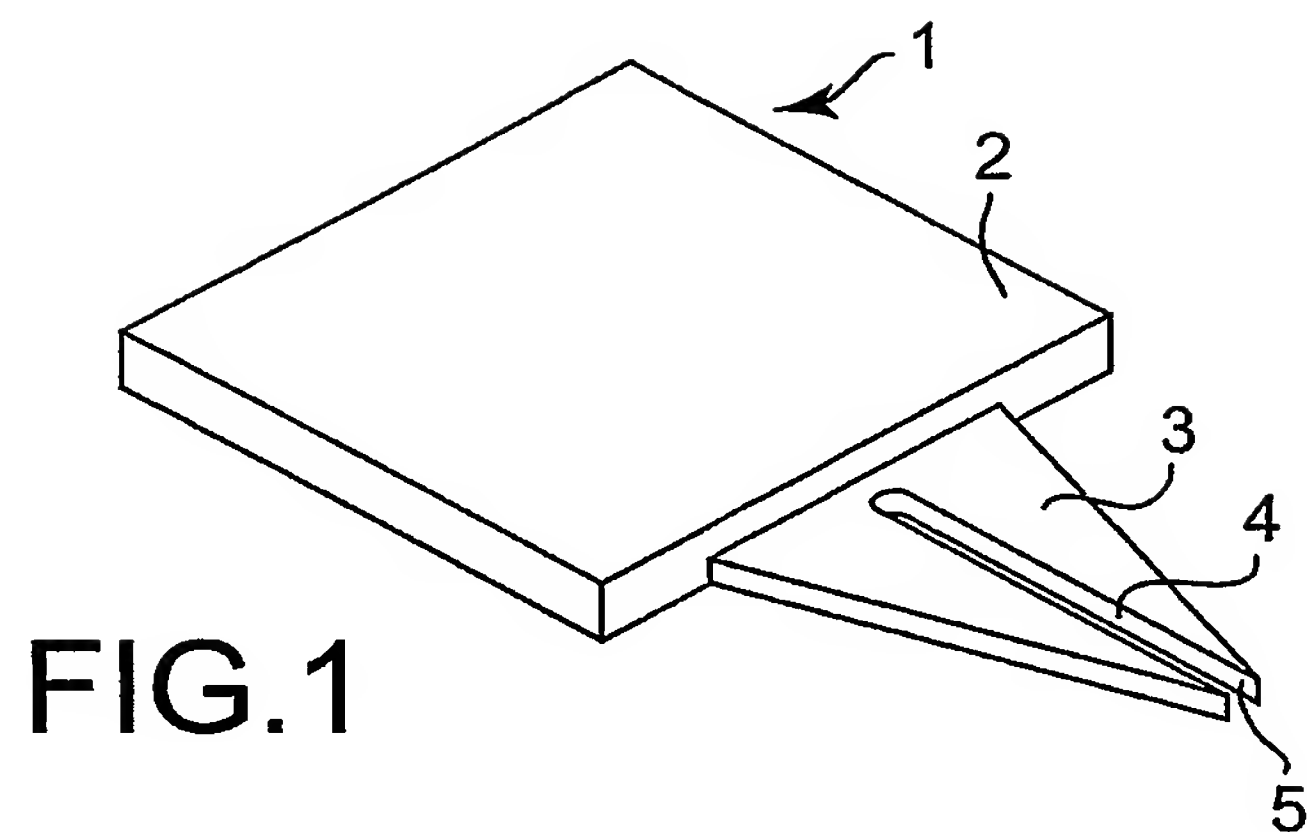
20 6. Dispositif d'électronébulisation selon la revendication 5, caractérisé en ce que la structure d'électronébulisation (21) possède une rainure de contact (26) formée transversalement dans ladite structure pour déboucher au niveau de l'orifice de
25 sortie (32) du canal microfluidique (31) et exposer l'élément électriquement conducteur.

 7. Dispositif d'électronébulisation selon l'une des revendications 5 ou 6, caractérisé en ce que l'élément électriquement conducteur (20, 40) est un
30 élément constitutif d'un substrat de fabrication de la structure d'électronébulisation (21, 41).

8. Dispositif d'électronébulisation selon l'une des revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la structure d'électronébulisation (41) comprend un pied (46) adapté pour être reçu dans un logement (53) de la puce microfluidique (50).

9. Dispositif d'électronébulisation selon la revendication 8, caractérisé en ce que le pied (46) possède une rainure (47), le pied (46) et le logement (53) étant prévus pour que la rainure (47) serve de communication de fluide entre l'orifice de sortie (52) du canal microfluidique (51), situé au fond du logement, et la fente capillaire.

1 / 6



2 / 6

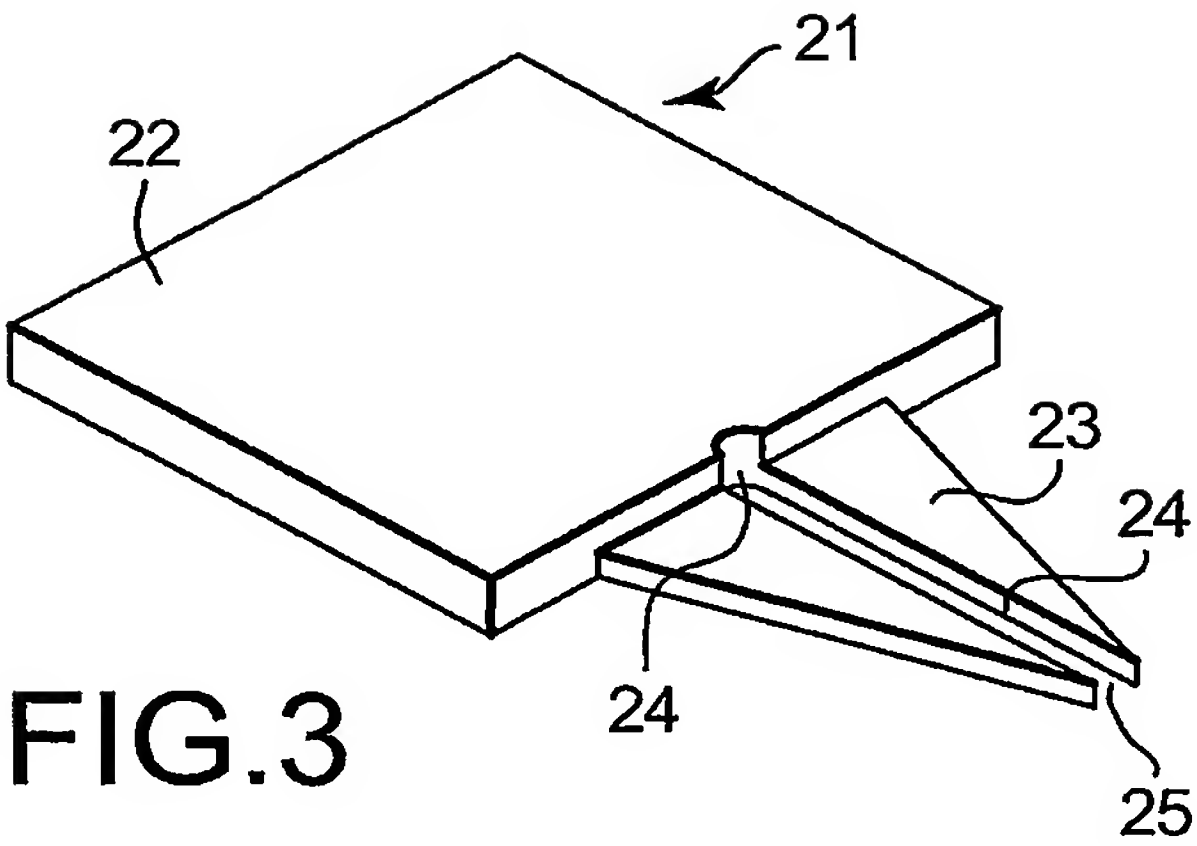


FIG.3

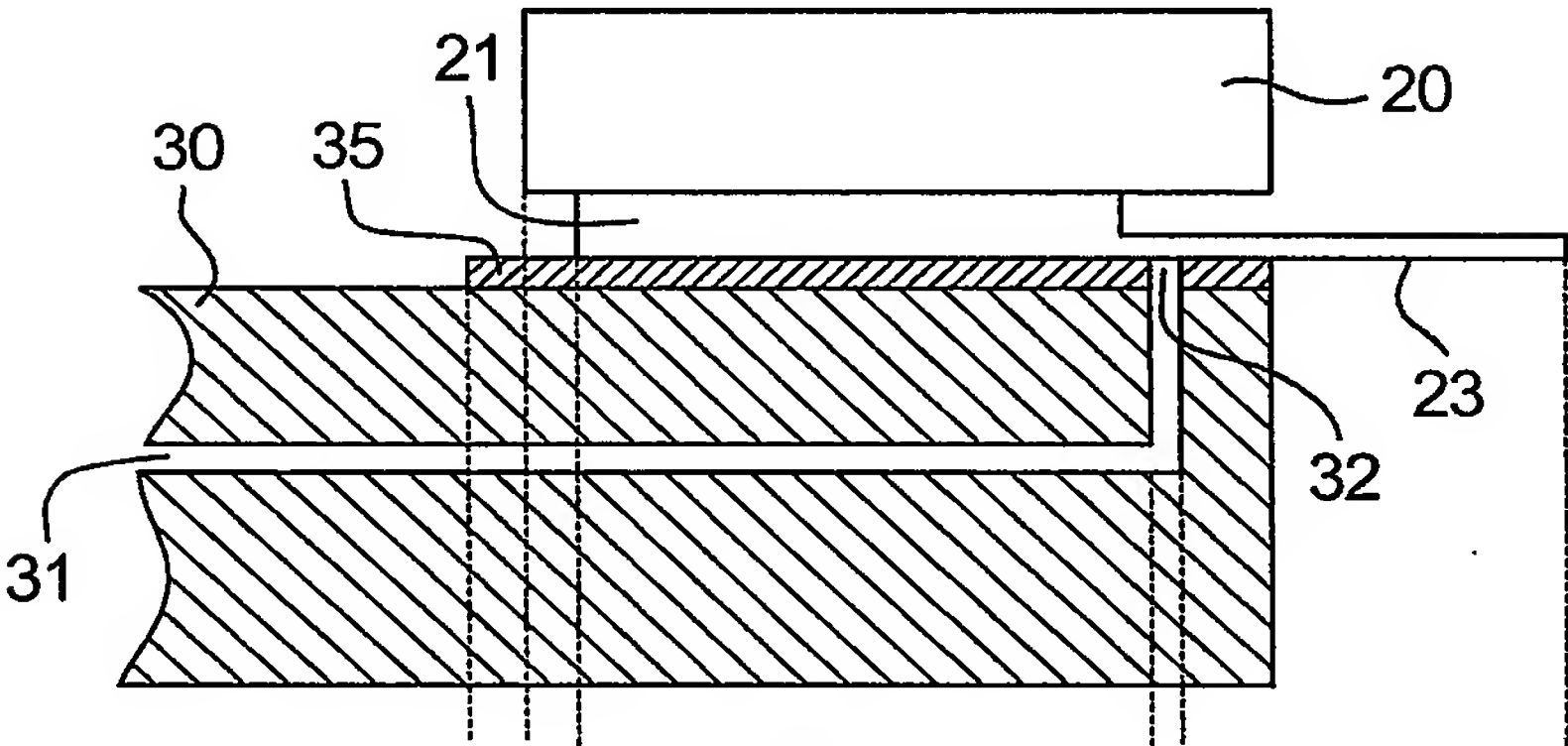


FIG.4A

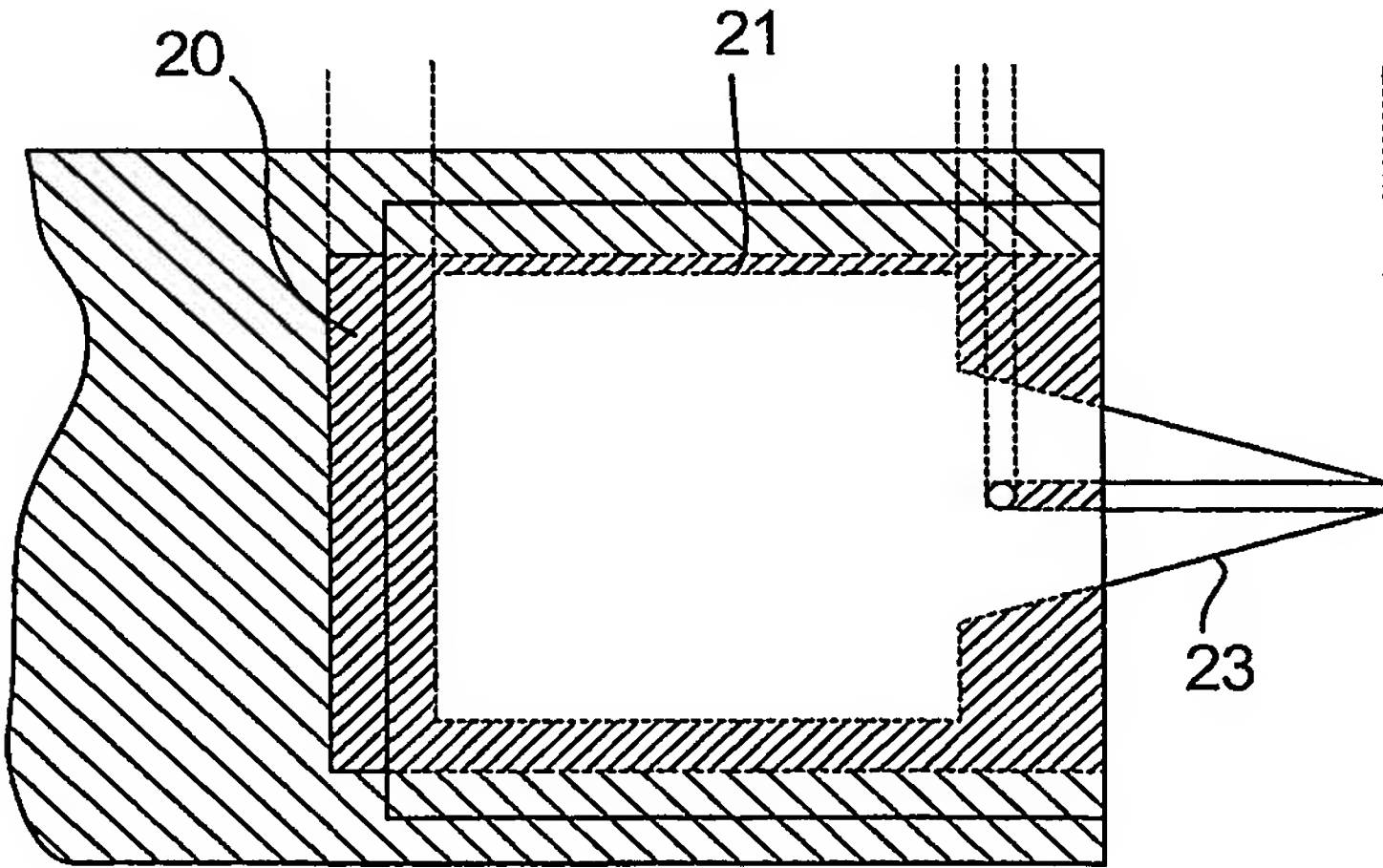


FIG.4B

3 / 6

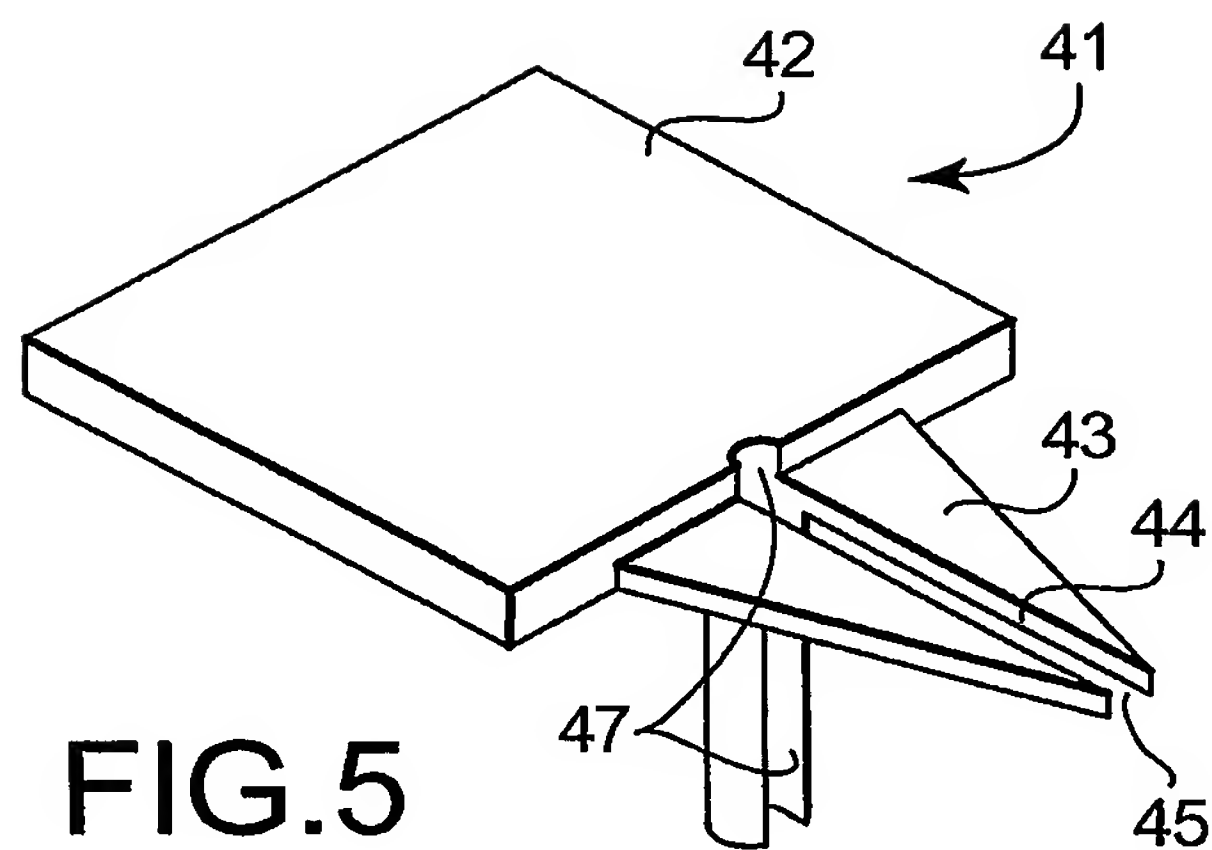


FIG. 5

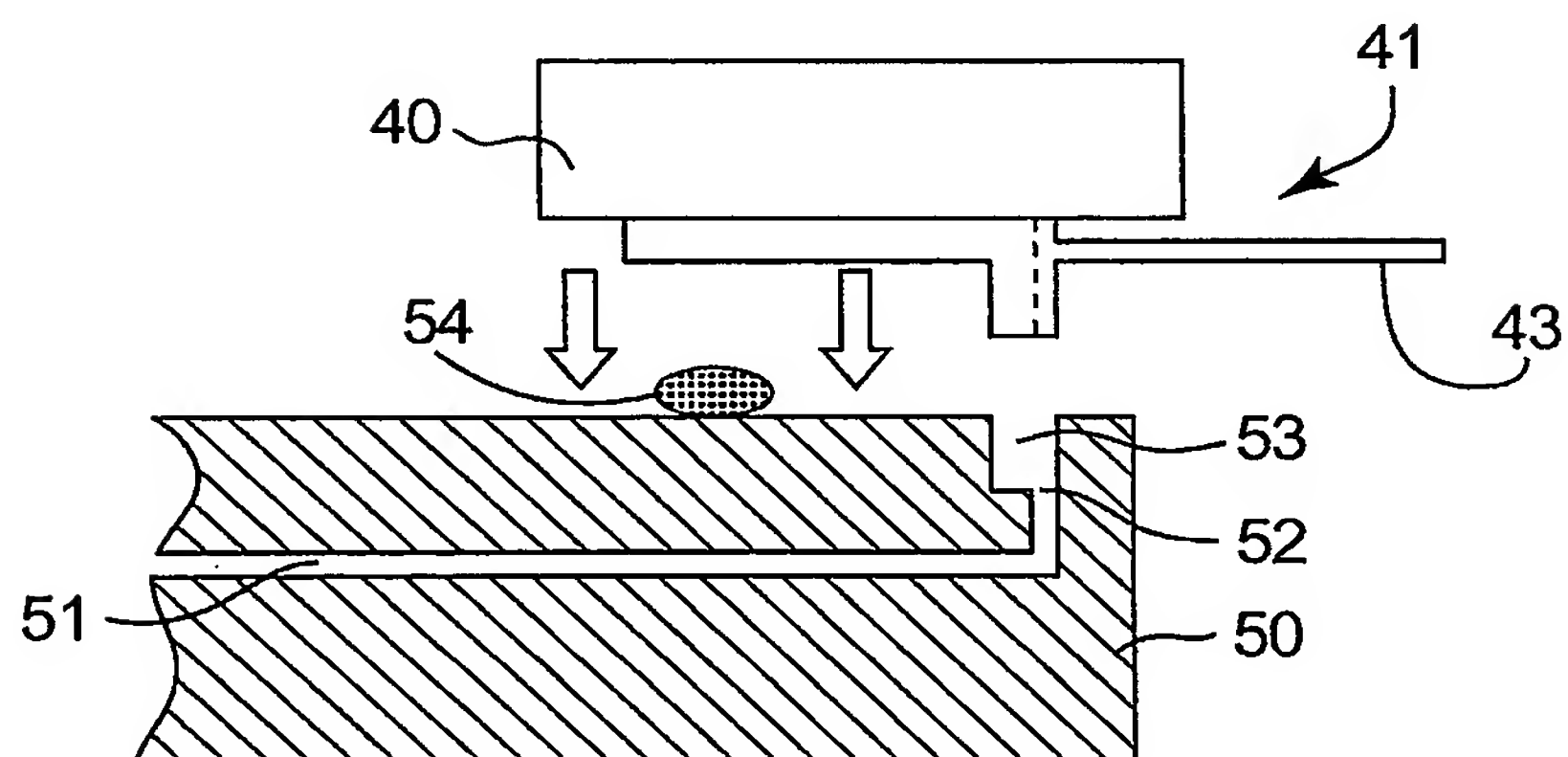


FIG. 6

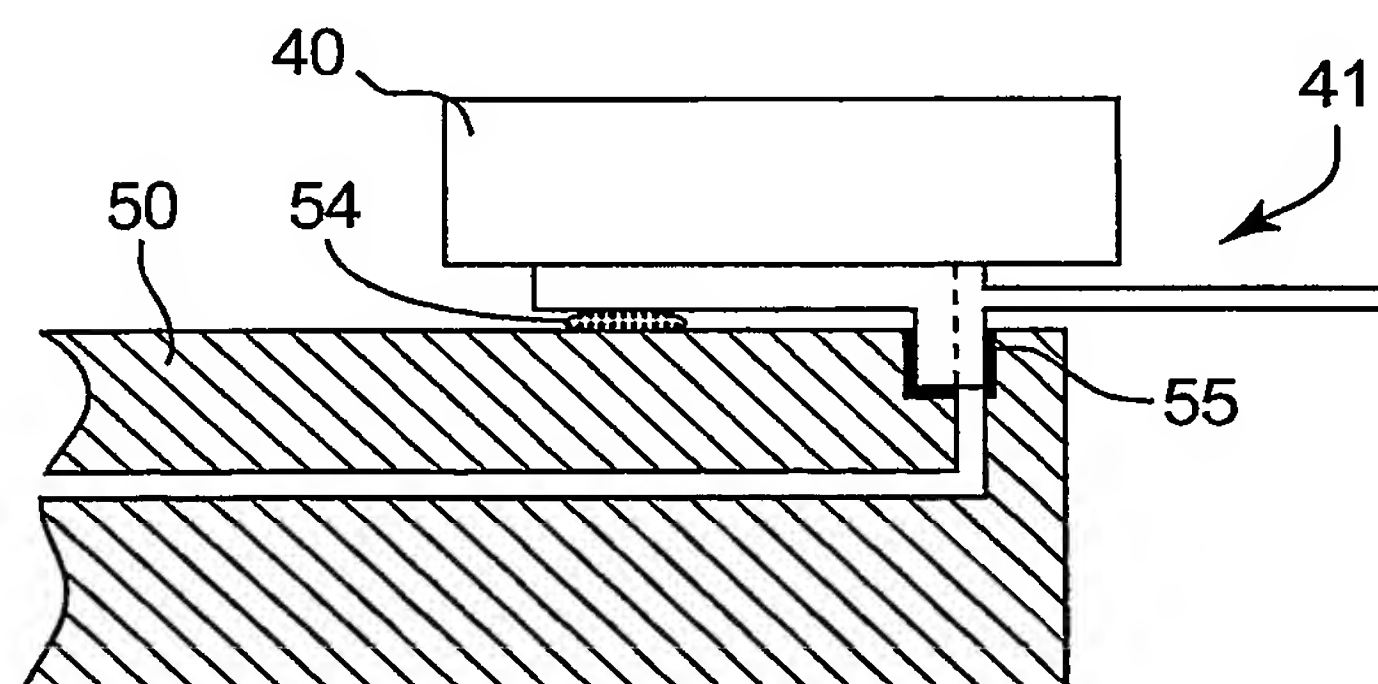


FIG. 7

4 / 6

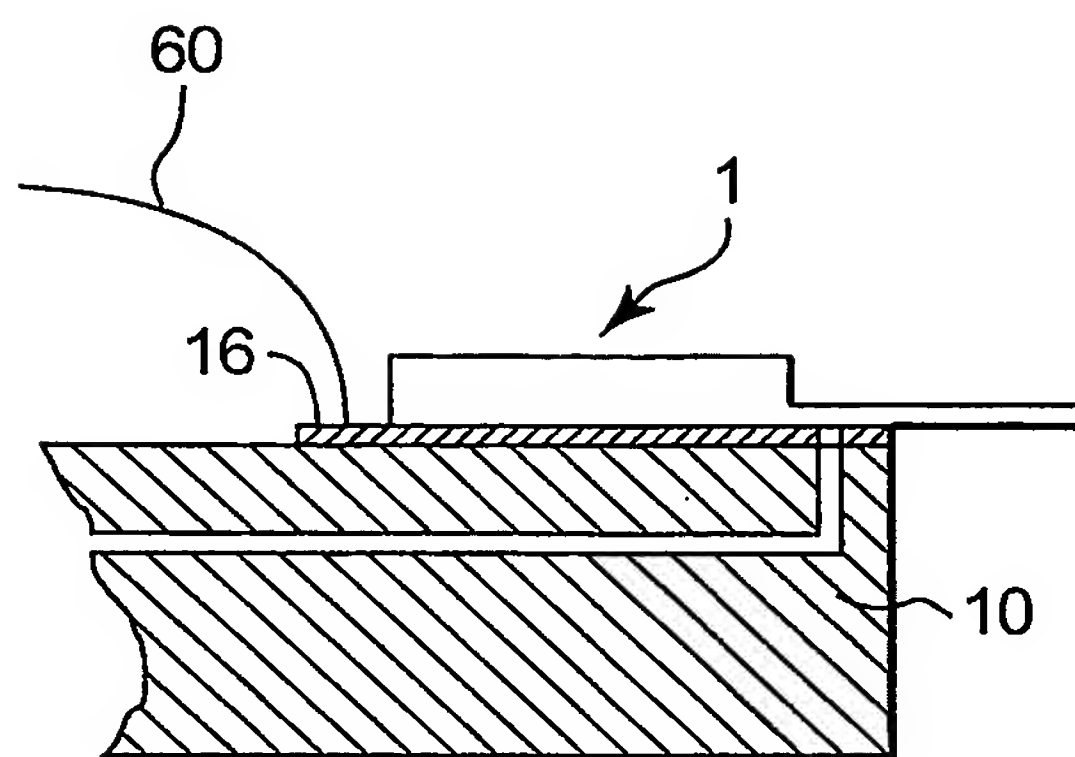


FIG.8

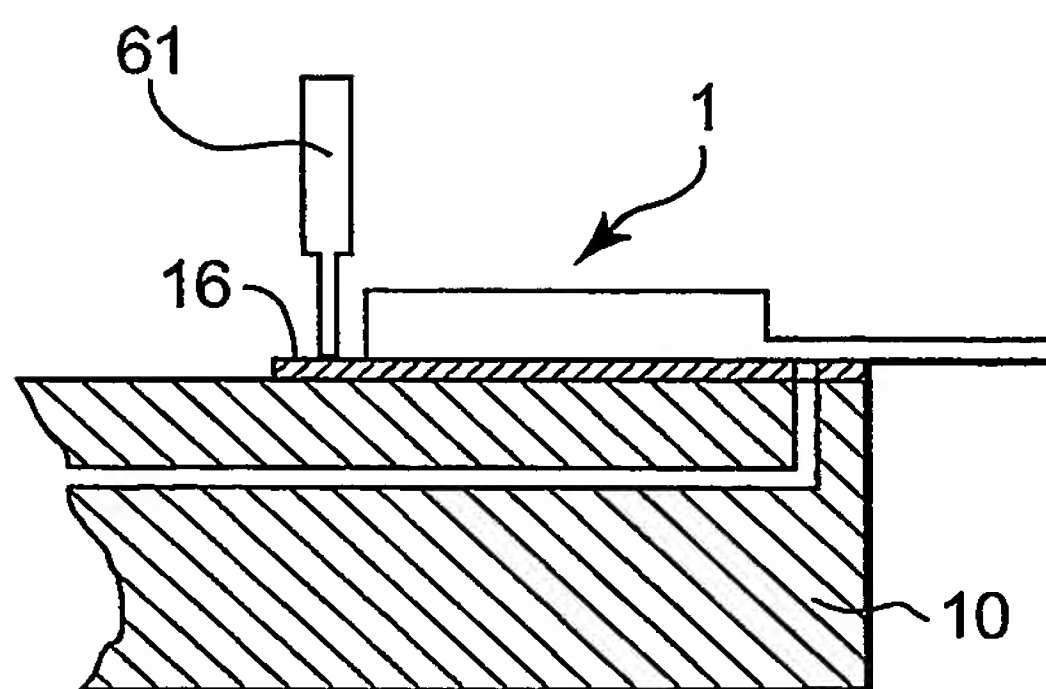


FIG.9

5 / 6

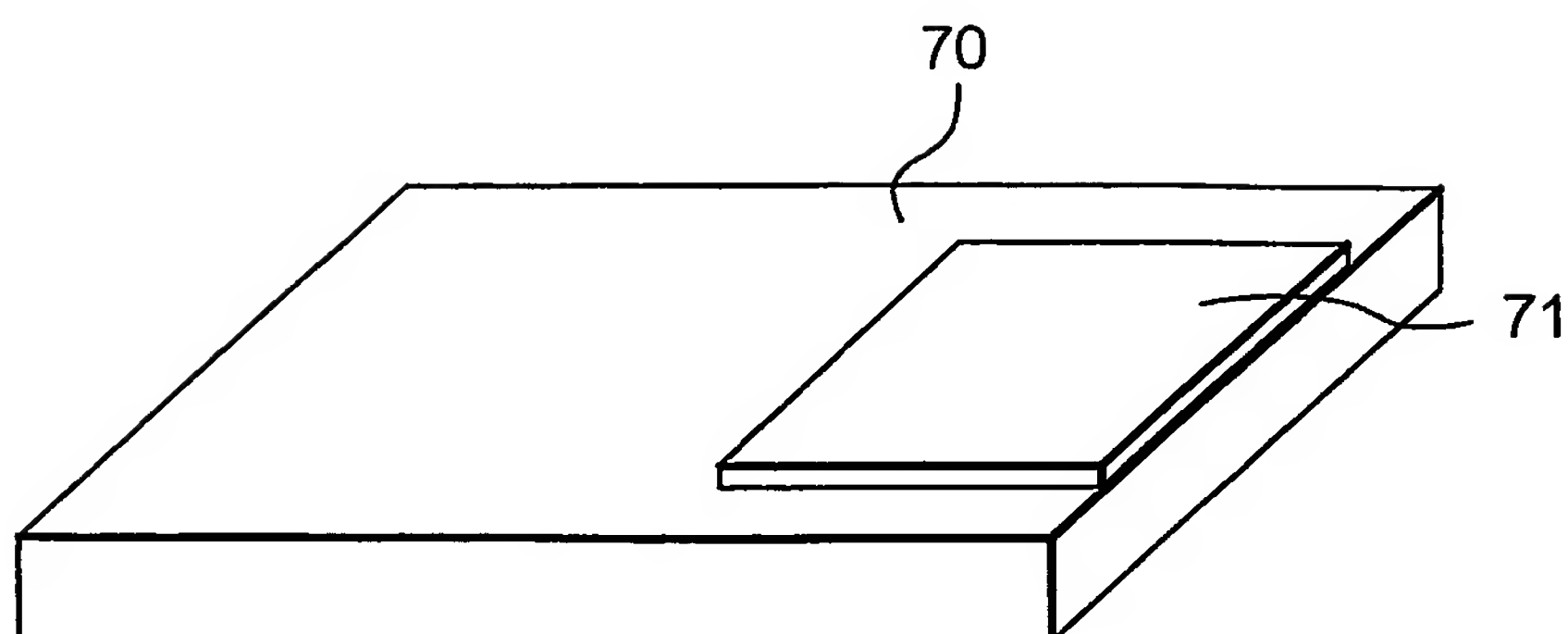


FIG. 10A

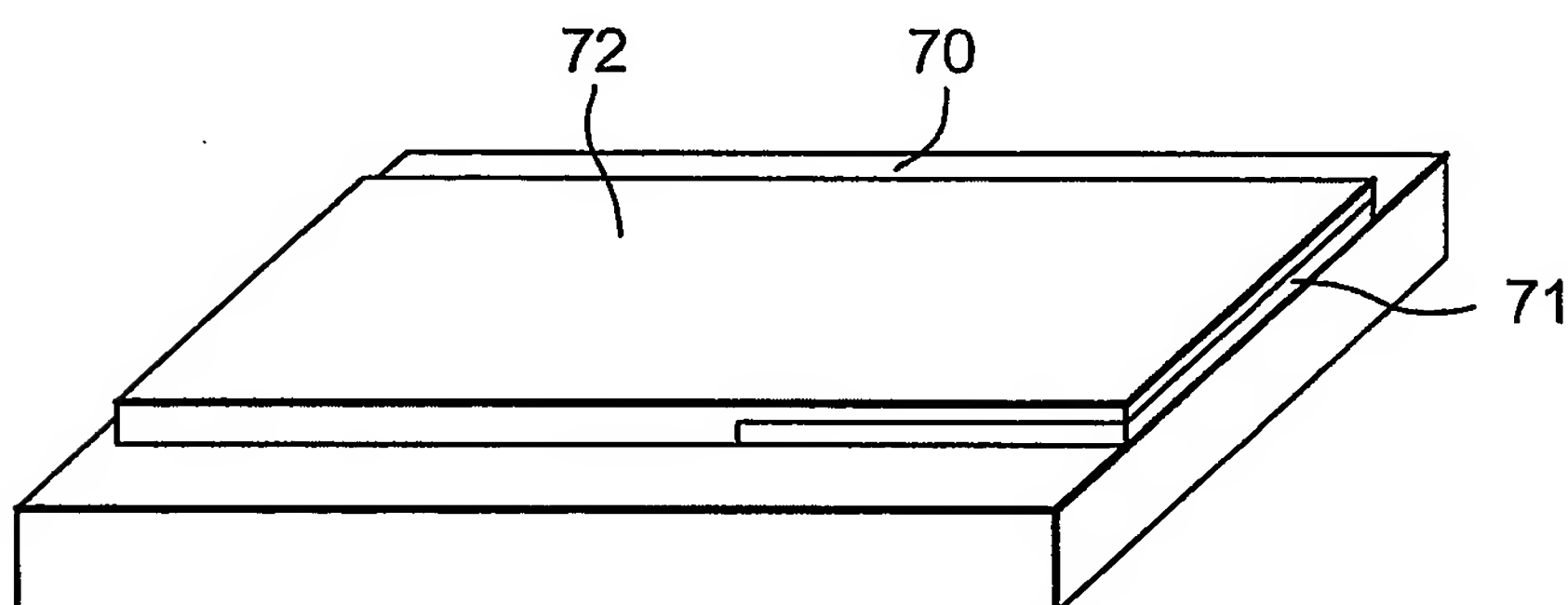


FIG. 10B

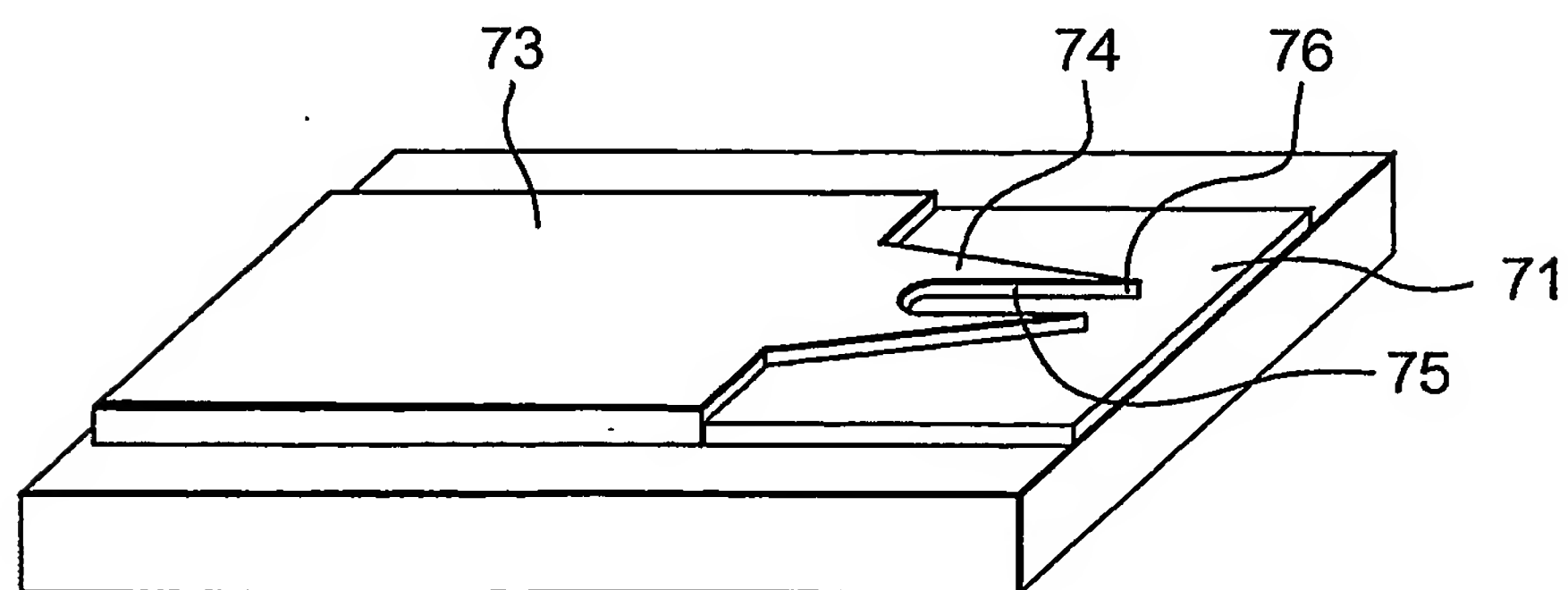


FIG. 10C

6 / 6

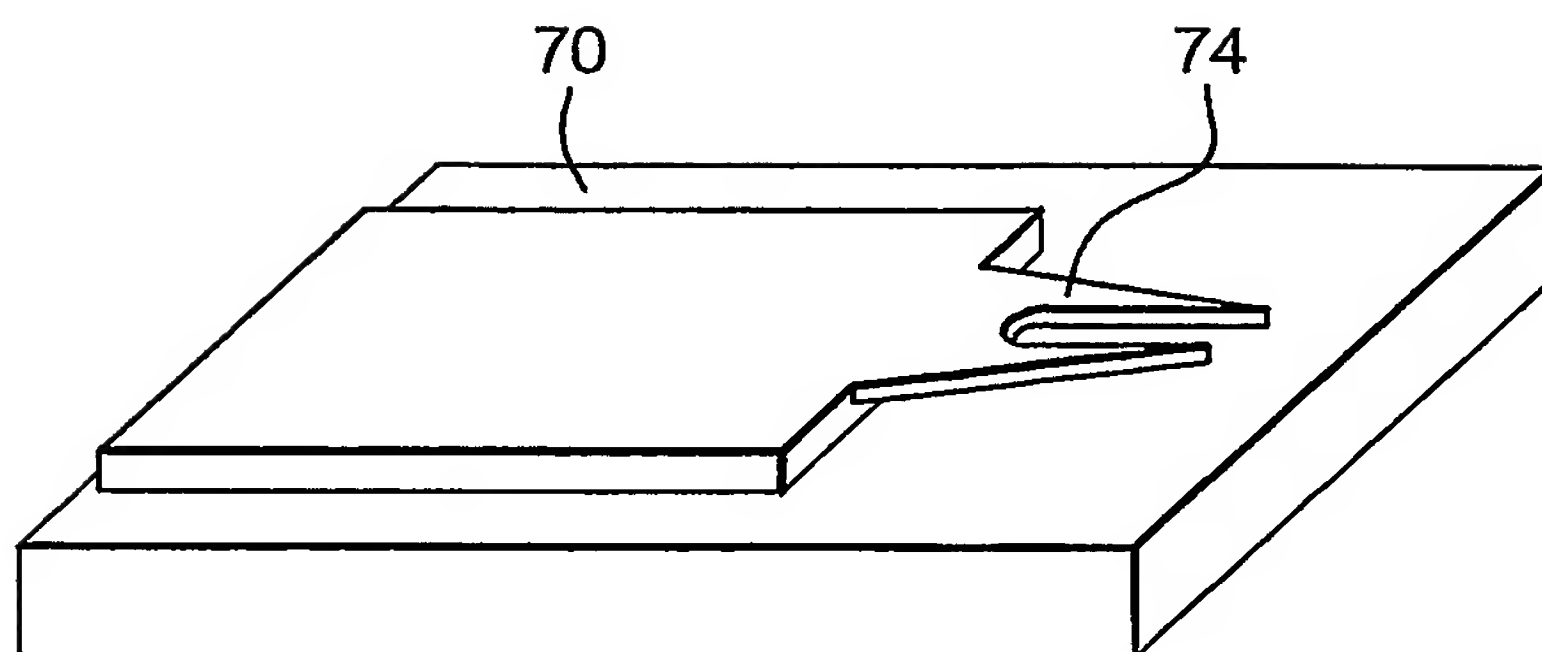


FIG. 10D

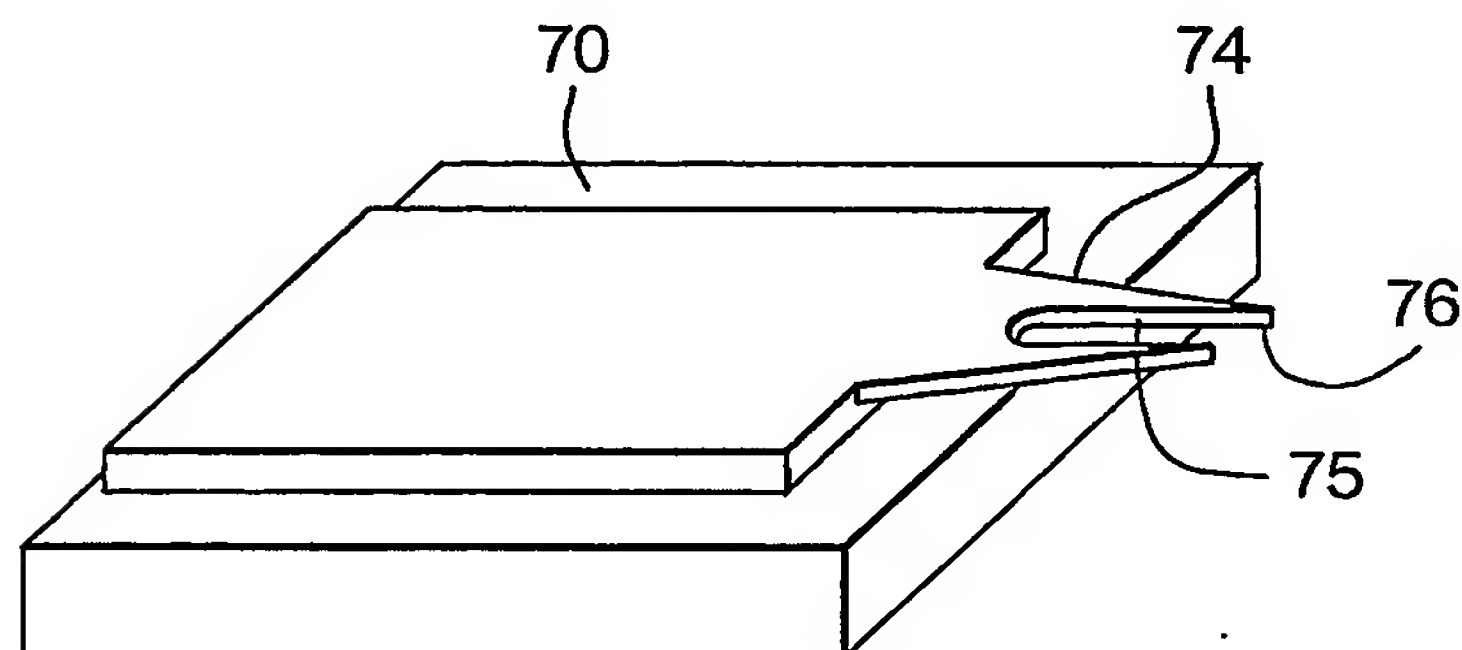


FIG. 10E

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 H01J49/04 B05B5/025

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B01L B05B H01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 481 648 B1 (ZIMMERMANN HANS-PETER) 19 November 2002 (2002-11-19) the whole document	1-9
A	WO 98/35376 A (CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 13 August 1998 (1998-08-13) page 3 - page 11; claims; figures 1,3	1-9
A	US 5 788 166 A (MCLAFFERTY FRED W ET AL) 4 August 1998 (1998-08-04) the whole document	1-9
A	US 2003/082080 A1 (ZIMMERMANN HANS-PETER ET AL) 1 May 2003 (2003-05-01) page 1 - page 4; claims; figures	1-9
A	DE 100 00 691 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 26 July 2001 (2001-07-26) claims; figures	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 March 2005

Date of mailing of the international search report

01/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Thanbichler, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/050575

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 6481648	B1	19-11-2002	DE	19947496 A1	05-04-2001
WO 9835376	A	13-08-1998	AU	6135298 A	26-08-1998
			EP	0958593 A1	24-11-1999
			US	5994696 A	30-11-1999
			WO	9835376 A1	13-08-1998
US 5788166	A	04-08-1998	AU	4090397 A	19-03-1998
			WO	9808613 A1	05-03-1998
US 2003082080	A1	01-05-2003	DE	19947495 A1	17-05-2001
			DE	19964337 B4	16-09-2004
			US	6602472 B1	05-08-2003
DE 10000691	A	26-07-2001	DE	10000691 A1	26-07-2001
			WO	0151208 A1	19-07-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/050575

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 H01J49/04 B05B5/025

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 B01L B05B H01J

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 6 481 648 B1 (ZIMMERMANN HANS-PETER) 19 novembre 2002 (2002-11-19) le document en entier	1-9
A	WO 98/35376 A (CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 13 août 1998 (1998-08-13) page 3 - page 11; revendications; figures 1,3	1-9
A	US 5 788 166 A (MCLAFFERTY FRED W ET AL) 4 août 1998 (1998-08-04) le document en entier	1-9
A	US 2003/082080 A1 (ZIMMERMANN HANS-PETER ET AL) 1 mai 2003 (2003-05-01) page 1 - page 4; revendications; figures	1-9
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 mars 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

01/04/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Thanbichler, P

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 100 00 691 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 26 juillet 2001 (2001-07-26) revendications; figures -----	1-9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

FR/FR2004/050575

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6481648	B1	19-11-2002	DE 19947496 A1	05-04-2001
WO 9835376	A	13-08-1998	AU 6135298 A	26-08-1998
			EP 0958593 A1	24-11-1999
			US 5994696 A	30-11-1999
			WO 9835376 A1	13-08-1998
US 5788166	A	04-08-1998	AU 4090397 A	19-03-1998
			WO 9808613 A1	05-03-1998
US 2003082080	A1	01-05-2003	DE 19947495 A1	17-05-2001
			DE 19964337 B4	16-09-2004
			US 6602472 B1	05-08-2003
DE 10000691	A	26-07-2001	DE 10000691 A1	26-07-2001
			WO 0151208 A1	19-07-2001